 ©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Über künstliche Harnsäure und Methylharnsäure.

Von Dr. **J. Horbaczewski,**
Professor der medic. Chemie an der böhm. Universität in Prag.

Im 86. Bande dieser Berichte (II. Abth., Nov.-Heft) machte ich die Mittheilung, dass es mir gelungen ist, durch Erhitzen von Glycocoll mit Harnstoff die Harnsäure künstlich zu erhalten. Bald darauf wurde ich durch verschiedene äussere Umstände (ich übersiedelte nach Prag und musste hier erst ein Laboratorium einrichten) verhindert, die Arbeit fortzusetzen und konnte dieselbe erst vor Kurzem wieder aufnehmen. Zum Theile noch im Laboratorium des Herrn Prof. E. v. Ludwig in Wien, zum Theile schon im hiesigen Laboratorium, habe ich auch andere Reactionen kennen gelernt, nach welchen man die Harnsäure künstlich darstellen kann. Über dieselben werde ich bald eine Mittheilung veröffentlichen, und will jetzt nur noch Einiges über die oben erwähnte Reaction: der künstlichen Darstellung der Harnsäure aus Glycocoll und Harnstoff und über eine analoge Reaction der künstlichen Darstellung der Methylharnsäure berichten.

I. Harnsäure.

Am einfachsten erhält man Harnsäure aus Glycocoll und Harnstoff, indem man das Gemisch beider Körper in einer Eprouvette an einer kleinen Flamme des Bunsen'schen Brenners vorsichtig in der Weise erhitzt, dass man die Eprouvette, oberhalb der Flamme hin- und herdrehend, schief hält und dafür Sorge trägt, dass ununterbrochen eine reichliche Gas-Ammoniakentwickelung aus der Schmelzmasse stattfindet und andererseits, dass man die Schmelze nicht übermässig erhitzt. Die ursprünglich klare und farblose Schmelze färbt sich allmälig gelblich und trübt sich. Man erhitzt dann ganz vorsichtig noch so lange, bis

die Masse (während man erhitzt) entweder ganz fest wird, dabei aber nicht anbrennt, oder wenigstens bis sich eine reichliche Menge eines Niederschlages gebildet hat. Damit ist die Operation beendet.

Es ist zweckmässig, die Reaction nur mit kleinen Mengen (0·1 Gr. bis 0·2 Gr.) von Glycocoll auf einmal vorzunehmen. In diesem Falle dauert die ganze Operation nur wenige Augenblicke und ist die Reactionsmasse nach dem Erkalten nur schwach gelblich gefärbt — während beim Verwenden grösserer Mengen von Glycocoll auf einmal stark braun gefärbte Schmelzen erhalten werden.

Was die Harnstoffmenge anbelangt, die bei der Reaction verwendet werden muss, so ist es nothwendig, einen grösseren Überschuss von Harnstoff zu nehmen. Wenn man nämlich Glycocoll und Harnstoff in dem Mengenverhältnisse ihrer Moleculargewichte zusammenschmilzt, so erhält man keine Harnsäure, auch erhält man keine Harnsäure, wenn man auf ein Moleculargewicht Glycocoll zwei Moleculargewichte Harnstoff nimmt. Erst bei Verwendung von drei Moleculargewichten Harnstoff auf ein Moleculargewicht Glycocoll erhält man Harnsäure. Jedoch ist in diesem letzteren Falle die Harnsäure nur sehr schwer zu isoliren und zu reinigen, weil die erhaltene Schmelze sehr stark braun gefärbt ist. Je mehr man Harnstoff nimmt, desto besser verläuft die Reaction, und desto farblosere Schmelzen erhält man. Es ist daher zweckmässig, das Glycocoll mit der 7- bis 15fachen Menge von Harnstoff zu vermischen und in oben angegebener Weise zusammenzuschmelzen.

Ist die Reaction gut ausgeführt, so erhält man mit einem Bröckchen der Schmelze die Murexidreaction — zwar nicht so schön, wie mit reiner Harnsäure, aber doch ganz deutlich. Ist die Reaction nicht ganz tadellos ausgefallen, dann erhält man mit der Schmelze direct keine Murexidreaction.

Was die Ausbeute an Harnsäure anbelangt, so ist dieselbe, wenn man die Reaction auch in der beschriebenen Weise ganz tadellos ausführt, ziemlich schlecht. Es wurden bei verschiedenen Versuchen aus 1 Grm. Glycocoll und der entsprechenden Harnstoffmenge 50—150 Mlgr. rohe Harnsäure erhalten. Der Grund dieser unbefriedigenden Ausbeute, scheint darin zu liegen,

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

dass die Reaction erst bei sehr hoher Temperatur verläuft, bei welcher sich die Harnsäure theilweise zersetzen dürfte.

Das früher mitgetheilte Verfahren der Abscheidung und Reinigung der Harnsäure aus den Schmelzmassen hat sich bisher noch als das beste erwiesen. Dasselbe beruht darauf, dass die Schmelze in Lauge gelöst, mit Salmiak und Ammoniak übersättigt und dann mit einem Gemisch von ammoniakalischer Silberlösung und Magnesiamixtur gefällt wird. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltrirt, mit ammoniakalischem Wasser gut ausgewaschen, vom Filter heruntergenommen und mit Schwefelkaliumlösung in der Wärme behandelt. Vom Schwefelsilber wird abfiltrirt, das Filtrat mit Salzsäure angesäuert und auf ein kleines Volum eingedampft, worauf Harnsäure auskrystallisirt. Die Darstellung einer vollkommen reinen und farblosen Harnsäure ist aber doch mit ziemlich grossen Schwierigkeiten und Verlusten verbunden, weil die gefärbten Körper, die sich bei der Reaction bilden, der Harnsäure sehr hartnäckig anhaften und mit derselben fortwährend gefällt und gelöst werden. Man kommt nur auf die Weise zum Ziele, dass man die erwähnte Operation der Lösung und Fällung so oft wiederholt bis man ein reines Product erhält, wobei die mit Salmiak übersättigte Lösung der Harnsäure immer stark mit Ammoniak zu übersättigen ist. Die anderen üblichen Reinigungsmethoden der Harnsäure, als: Lösen in concentrirter Schwefelsäure und Fällen mit Wasser, Darstellung des saueren Alkalisalzes können auch nebenbei angewendet werden — besondere Erfolge konnte ich aber dabei nicht verzeichnen. Es sei noch schliesslich bemerkt, dass die saueren Mutterlaugen nach der Ausfällung der Harnsäure aus alkalischer Lösung mit Salzsäure — so lange die Harnsäure noch stark unrein ist — immer noch ziemlich viel Harnsäure in Lösung enthalten und daher, um Verluste zu vermeiden, bei den ersten Fällungen am besten sammt dem Niederschlage zu verarbeiten sind. Je reiner dann die Harnsäure wird, desto weniger löst sie sich im Wasser, respective in sauerer Flüssigkeit und desto weniger Harnsäure enthalten dann die saueren Mutterlaugen.

Die Elementaranalyse der erhaltenen künstlichen Harnsäure, welche in der erwähnten Mittheilung angegeben ist, weist zufällig als Wasserstoffgehalt eine viel höhere Zahl auf, als dem

theoretischen Werthe entspricht. Ich habe daher eine reine Substanz noch einmal der Analyse unterzogen und erhielt dabei nachfolgende Werthe, die der Zusammensetzung der Harnsäure entsprechen. 0·1642 Grm. bei 105° C. getrockneter Substanz gaben 0·0391 Grm. Wasser entsprechend 0·00434 Grm. Wasserstoff und 0·2136 Grm. Kohlensäure, entsprechend 0·0583 Grm. Kohlenstoff = 2·64 Procent Wasserstoff und 35·52 Procent Kohlenstoff.

	Gefunden	Berechnet
H.	2·64 Perc.	2·38 Perc.
C	35·52	35·72

II. Methylharnsäure.

Es war von vorneher zu erwarten, dass, wenn man bei der oben beschriebenen Reaction anstatt Glycocoll ein substituirtes Glycocoll anwenden würde, statt Harnsäure sich eine substituirte Harnsäure bilden dürfte. Ein solcher Versuch wurde mit Sarcosin ausgeführt und bestätigte diese Vermuthung. Wenn man nämlich Sarcosin in kleinen Partien (0·1—0·2 Grm.) mit der 5 bis 10fachen Menge von Harnstoff in der bei der Harnsäure beschriebenen Weise zusammenschmilzt und so lange vorsichtig erwärmt bis die Schmelzmasse schon beim Erhitzen fest wird — was im vorliegenden Falle immer zu erreichen ist — so enthält die Schmelze Methylharnsäure. Dieselbe kann in der Schmelze direct durch die Murexidprobe nachgewiesen werden und zwar gibt ein Körnchen der Methylharnsäureschmelze gewöhnlich eine viel stärkere Reaction, als die Harnsäureschmelze — ja bei gut gelungenen Versuchen ist die Reaction sehr intensiv.

Aus der Schmelze wurde die Methylharnsäure ganz in derselben Weise wie Harnsäure isolirt. Die Reinigung dieser Verbindung ist bei weitem leichter als die der Harnsäure und bereitet gar keine Schwierigkeiten. Die Lösungen der Methylharnsäure werden nämlich so wie die Lösungen der Harnsäure mit einem Gemisch von ammoniakalischer Silberlösung und Magnesiamixtur in Form eines sehr voluminösen, gelatinösen Niederschlags quantitativ gefällt. Zerlegt man dann den abfiltrirten und mit ammoniakalischem Wasser ausgewaschenen Niederschlag mit

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

einer Auflösung von Schwefelkalium oder Schwefelnatrium in der Wärme, so scheidet sich Schwefelsilber aus und Methylharnsäure geht in Lösung. Diese Lösung wird dann mit Salzsäure angesäuert und im Wasserbade auf ein kleines Volumen gebracht. Nach dem Erkalten krystallisirt Methylharnsäure aus.

Die Schmelzen der Methylharnsäure sind gewöhnlich fast farblos oder nur ganz schwach gelblich gefärbt — geben aber nach dem Auflösen in Lauge ziemlich stark gelb gefärbte Lösungen. Wenn man dann diese Lösungen mit Salmiak übersättigt, und nach Zusatz reichlicher Menge von Ammoniak mit ammoniakalischer Silberlösung und Magnesiamixtur fällt, so bleibt fast der ganze Farbstoff in Lösung und man erhält nach dem Zerlegen der Silbermagnesia-Verbindung mit Schwefelalkali und Eindampfen der angesäuerten Lösung gleich ganz farblose Krystalle von Methylharnsäure. Dieselben sind aber meistens bei der ersten Fällung noch mit etwas Cyanursäure vermischt. Um diese letztere vollständig zu entfernen, löst man die Krystalle noch einmal in Lauge und wiederholt noch einmal die Fällung mit ammoniakalischer Silberlösung und Magnesiamixtur und die Zerlegung des erhaltenen Niederschlags. Das jetzt erhaltene Product ist, wenn man es einmal aus heissem Wasser umkrystallisirt, mit Alkohol, Äther und Schwefelkohlenstoff auswäscht, ganz farblos und vollkommen rein.

Diese so erhaltene Methylharnsäure zeigte folgende Eigenschaften:

1. Sie krystallisirte in mikroskopischen, ziemlich grossen, schwach perlmutterglänzenden Nadeln oder dünnen rhombischen Plättchen — meistens zu Rosetten vereinigt.

2. Sie löste sich leicht in Lauge und in kochendem Wasser. Aus alkalischer Lösung fiel sie nach dem Ansäuern, aus heisser, wässeriger Lösung nach dem Erkalten wieder in Krystallen aus. In kaltem Wasser, verdünnten Säuren, Alkohol, Äther war sie sehr schwer löslich.

3. Sie gab Murexidreaction wie die gewöhnliche Harnsäure.

4. Mit bei 0° gesättigter Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre auf 170° durch einige Stunden erhitzt, löste sie sich voll-

ständig so wie die Methylharnsäure von Hill. Diese Lösung wurde mit Bleihydrat destillirt und das Destillat in Salzsäure aufgefangen. Die zur Trockne eingedampfte Lösung aus der Vorlage wurde mit Alkohol behandelt und die alkoholische Lösung abermals zur Trockne gebracht. Der Rückstand gab beim Behandeln mit alkoholischem Kali und Chloroform in der Wärme die Hoffmann'sche Isonitrilreaction.

5. Bei der Elementaranalyse der bei 150° C. getrockneten Substanz wurden folgende Werthe erhalten:

1. 0·0876 Grm. Substanz gaben 23·3 Ccm. Stickstoff, gemessen bei 15° C. und 753 Mm. Barometerstand, entsprechend 0·02684 Grm. Stickstoff = 30·86 Perc.

2. 0·1672 Grm. Substanz gaben 0·0549 Grm. Wasser, entsprechend 0·0061 Grm. Wasserstoff = 3·64 Perc. und 0·2416 Grm. Kohlensäure, entsprechend 0·0659 Grm. Kohlenstoff = 39·42 Perc.

3. 0·1301 Grm. Substanz gaben 0·0413 Grm. Wasser, entsprechend 0·0046 Grm. Wasserstoff = 3·52 Perc. und 0·1885 Grm. Kohlensäure, entsprechend 0·0513 Grm. Kohlenstoff = 39·45 Perc.

	Berechnet	Gefunden		
		I.	II.	III.
C	39·56	—	39·42	39·45
H.	3·30	—	3·64	3·52
N..	30·77	30·86	—	—

Diese Zahlen stimmen mit der procentischen Zusammensetzung der Methylharnsäure gut überein.

Vergleicht man die oben angeführten Eigenschaften dieser künstlichen Methylharnsäure mit denen der von Hill aus harnsaurem Blei und Jodmethyl erhaltenen Methylharnsäure, so findet man eine vollständige Übereinstimmung. Auch die Krystalle beider Verbindungen sind einander ähnlich, wie ich mich durch Vergleichen beider Präparate überzeugen konnte. Es wäre daher möglich, dass beide Verbindungen identisch sind — so lange aber die weiteren Zersetzungsproducte der neuen Verbindung noch nicht genauer studirt sind, kann man das mit Bestimmtheit nicht behaupten.

Was die Ausbeute der künstlichen Methylharnsäure bei der oben beschriebenen Bereitung anbelangt, so ist diese ähnlich wie bei der künstlichen Harnsäure nicht besonders günstig und man erhält hier ungefähr so viel Methylharnsäure wie dort Harnsäure, nämlich 50—150 Mlgrm. aus 1 Grm. Sarcosin und der entsprechenden Menge von Harnstoff. Beim Zusammenschmelzen von Sarcosin mit nur der doppelten Menge von Harnstoff (1 Mol. 3 Mol.) scheint die Ausbeute etwas besser zu sein, aber die erhaltene Schmelzmasse ist in diesem Falle braun gefärbt und die Reinigung der Methylharnsäure schwieriger. In Folge dessen ist es zweckmässiger doch mehr Harnstoff zu verwenden, weil man gleich ein reines Product erhält.

Beide Reactionen: die künstliche Darstellung der Harnsäure und Methylharnsäure sind in der oben beschriebenen Weise sehr leicht auszuführen und gelingen auch immer bei nur einiger Vorsicht, so dass sie beide, namentlich aber die zweite als Vorlesungsversuche dienen können.